

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61N 1/04</b></p>	<b>A2</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/05922</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1      10. August 1995 (10.08.95)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINIS- CHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1      10. August 1995 (10.08.95)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINIS- CHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1      10. August 1995 (10.08.95)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINIS- CHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: MICRO-ELECTRODE ARRANGEMENT</p> <p>(54) Bezeichnung: MIKROELEKTRODEN-ANORDNUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a micro-electrode arrangement for the spatially resolved diversion of electric cell potentials or the electrical stimulation of networks of biological cells, e.g. cell cultures, <i>in vitro</i> tissue sections or <i>in vivo</i> biological tissues. In order to obtain high spatial and time resolution, the invention proposes the application to a substrate (S) of a contact electrode (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) over a terminal electrode (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) as micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>), between which are arranged photosensitive components, preferably in the form of a continuous layer (P). Individual micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>) are controlled by illuminating the photosensitive layer (P) in their region. The control is preferably exerted by the transmission process through the substrate (S). For this, the substrate (S) and the terminal electrodes (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) must be translucent. If incident lighting is used for control, the contact electrodes (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) must be translucent.</p>				
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum orts aufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z.B. Zellkulturen, Gewebeschnitte <i>in vitro</i> oder biologisches Gewebe <i>in vivo</i>. Um eine hohe Orts- und Zeitaufösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) jeweils eine Kontaktierelektrode (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) über einer Anschlußelektrode (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Aufsicht werden die Kontaktierelektroden (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) lichtdurchlässig ausgebildet.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

1

5

### Beschreibung

10

#### **Mikroelektroden-Anordnung**

15

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zur orts aufgelösten, insbesondere extrazellulären Ableitung Messung elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen.

20

Biologische Zellen oder Netzwerke aus biologischen Zellen wie z. B. Zellkulturen, Gewebeschnitte "in vitro" oder biologisches Gewebe "in vivo" werden in der Elektrophysiologie üblicherweise durch Glasmikroelektroden mit Elektrolytfüllung oder durch Metallmikroelektroden kontaktiert. Die Elektroden werden mittels eines sog. Mikromanipulators in eine Zelle eingestochen (intrazelluläres Verfahren), mit einer Zellmembran in dichten Kontakt gebracht (patch clamp - Verfahren) oder in die Nähe der Zellmembran gebracht (extrazelluläres Verfahren), so daß die Mikroelektroden elektrisch leitend über eine Elektrolytlösung mit den biologischen Zellen des Netzwerks verbunden ist. Der Nachteil dieser Kontaktier-Verfahren ist, daß nur eine oder mit großem Aufwand nur wenige Zellen gleichzeitig mit Mikroelektroden kontaktiert und infolgedessen keine Netzwerkeigenschaften untersucht werden können.

35

Aus diesem Grunde wurde in neuerer Zeit versucht, ein Netzwerk aus biologischen Zellen mittels Mikroelektroden, die

1

auf ein Substrat (Träger) mit aus der Mikroelektronik bekannten Methoden aufgebracht und mikrostrukturiert sind, an vielen Stellen gleichzeitig zu kontaktieren, um elektrische Zellpotentiale extrazellulär ableiten oder die Zellen elektrisch stimulieren zu können. Dabei sollen die Mikroelektroden in möglichst hoher Dichte angeordnet sein, um eine hohe örtliche Auflösung zu erzielen. Desweiteren sollen die elektrischen Potentiale der Zellen möglichst gleichzeitig, also parallel, abgeleitet bzw. elektrische Potentiale zur Stimulation des Netzwerks gleichzeitig an dessen Zellen angelegt werden können, um eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen.

15

Dabei besteht allerdings das Problem, daß elektrische Leitungen von den einzelnen Mikroelektroden isoliert bis zu einer Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl. geführt werden müssen. Die Vielzahl voneinander isolierter, paralleler Leitungen begrenzt die örtliche Auflösung der Mikroelektroden-Anordnung.

25

Eine andere Möglichkeit ist, einen integrierten elektronischen Schalter für jede Mikroelektrode auf dem Substrat unterzubringen und die Mikroelektroden im Multiplexbetrieb einzeln oder in Gruppen zeitlich nacheinander mit der Meß- oder Stimulationselektronik zu verbinden (anzusteuern). Dies erfordert einen sehr hohen Aufwand an integrierter Schaltungstechnik (VLSI Technik) und verteuert dadurch die Mikroelektroden-Anordnung ganz erheblich. Des weiteren bleibt die örtliche Auflösung wegen der auf dem Substrat unterzubringenden elektronischen Schalter begrenzt. Darüber hinaus können die Mikroelektroden nicht mehr gleichzeitig, sondern nur einzeln oder in Gruppen nacheinander angesteuert werden, die Zeitauflösung der Ableitung oder Stimulation wird herabgesetzt. Weiterer Nachteil sind Störspannungen, die von den elektronischen Schaltern beim Schalten auf die Mikroelektroden und auf deren Anschlußleitungen übertragen werden können und das Meßsignal überlagern. Diese Störspannungen verschlechtern das

35

1

Meßergebnis und das Signal/Rauschverhältnis. Die Störspannungen können das Meßsignal um ein Vielfaches übersteigen, weswegen ihr Abklingen nach dem Schalten abgewartet werden muß, bevor überhaupt gemessen oder stimuliert werden kann. Dadurch wird die Zeitauflösung der Mikroelektroden-Anordnung weiter herabgesetzt.

5

10

Die Anzahl der Mikroelektroden bekannter Mikroelektroden-Anordnungen ist infolgedessen begrenzt (weniger als 100 Mikroelektroden).

15

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Mikroelektroden-Anordnung der eingangs genannten Art mit einer sehr großen Anzahl an Mikroelektroden zu schaffen, die durch kleine Abmessungen der Mikroelektroden und Abstände voneinander eine hohe Ortsauflösung und außerdem eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht.

20

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 9 gelöst. Jede Mikroelektrode der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung weist eine Kontaktierelektrode, einen Anschluß für eine Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl., im folgenden als Anschlußelektrode bezeichnet, sowie ein lichtempfindliches Element auf.

25

30

Die Kontaktierelektrode ist über eine Elektrolytlösung in elektrisch leitenden Kontakt mit einer biologischen Zelle eines Netzwerks bringbar. Dies erfolgt vorzugsweise, indem die Mikroelektroden-Anordnung an ein Netzwerk biologischer Zellen heran und dadurch die Mikroelektroden in unmittelbare Nähe von Zellmembranen gebracht werden, also extrazellulär. Dabei besteht ein elektrischer Übergangswiderstand (impedanz) zwischen den Zellen und den Mikroelektroden.

35

Das lichtempfindliche Element, das bei Dunkelheit einen sehr hohen elektrischen Widerstand hat, der sich bei Auftreffen von Licht verringert (oder umgekehrt), ist zwischen der Kontaktierelektrode und der Anschlußelektrode angeordnet und

1

dient als Schalter, der die Kontaktierelektrode von der Anschlußelektrode isoliert oder als ohmscher Widerstand mit der Anschlußelektrode verbindet. Betätigt wird dieser  
5 Schalter, indem Licht auf ihn, d. h. auf das lichtempfindliche Element, gerichtet wird. Somit ist jede Mikroelektrode für sich durch Licht ansteuerbar, die Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung sind lichtadressierbar.

10

Die Erfindung hat den Vorteil, daß ihre Mikroelektroden sehr kleine Abmessungen aufweisen und sehr dicht beieinander anordenbar sind, so daß sich eine hohe örtliche Auflösung erzielen läßt. Weiterer Vorteil der Erfindung ist, daß die  
15 Mikroelektroden einzeln oder in Gruppen gleichzeitig, d. h. parallel ansteuerbar sind, was eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht. Weiterer Vorteil ist, daß durch die Ansteuerung mit Licht keine Störspannungen auftreten, die das Meßsignal überlagern und deren Abklingen vor einer Messung oder bis zu  
20 einer Stimulation abgewartet werden müßte.

Die Kontaktierelektroden, das lichtempfindliche Element und die Anschlußelektroden können in zwei oder drei Ebenen übereinander oder auch in eine Ebene nebeneinander auf einem  
25 Substrat angeordnet werden. Dabei ergibt die Anordnung in drei Ebenen übereinander die dichteste Anordnung der Mikroelektroden beieinander und damit die höchste örtliche Auflösung.

30 Zur Isolation der Kontaktierelektroden und der Anschlußelektroden der verschiedenen Mikroelektroden voneinander kann das lichtempfindliche Element dienen, das vorzugsweise wenn es nicht mit Licht beaufschlagt wird, also dunkel ist, elektrisch isoliert. Das lichtempfindliche  
35 Element ist in diesem Fall als für alle oder für Gruppen von Mikroelektroden gemeinsame, durchgehende Schicht ausgebildet, auf die örtlich auf die anzustuernden Mikroelektroden begrenzt Licht gerichtet wird. In diesem Fall muß zur Ansteuerung mit Licht entweder die Kontaktierelektrode oder

1

die Anschlußelektrode und das Substrat, auf das die Mikroelektroden aufgebracht sind, lichtdurchlässig sein.

5

Werden die lichtempfindlichen Elemente neben den Kontaktierelektroden oder neben den Anschlußelektroden angeordnet, so können die Kontaktierelektroden und die Anschlußelektroden lichtundurchlässig, aus demselben Material hergestellt und in einem Arbeitsgang auf das Substrat

10

aufgebracht werden.

15

Die Anschlußelektroden aller oder von Gruppen der Mikroelektroden können zu einer gemeinsamen Anschlußelektrode vereinigt sein. Dadurch verringert sich die erforderliche Anzahl an Anschlußleitungen, jedoch können die Mikroelektroden nicht mehr parallel sondern nur seriell bzw. in Gruppen parallel angesteuert werden.

20

Zur Ansteuerung der Mikroelektroden ist bei einer Ausgestaltung der Erfindung eine Lichtfaseroptik vorgesehen, die vorzugsweise so viele Lichtfasern aufweist, wie die Anordnung Mikroelektroden umfaßt, so daß zu jeder Mikroelektrode eine Lichtfaser führt. Dabei können die Stirnenden der Lichtfasern, aus denen das Licht austritt, als

25

Substrat für die Mikroelektroden dienen.

30

Bei einer Weiterbildung der Erfindung weist die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser auf. Vorzugsweise sind die Lichtquellen zu einer Matrix zusammengefaßte Leuchtdioden.

35

Die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung läßt sich zur Ableitung von Impulsen oder zur elektrischen Stimulation von Nervenzellen in Pflanzen oder Lebewesen implantieren. Beispielsweise ist die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung als Retina-Implantat verwendbar.

Zur Ansteuerung bestimmter Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Anordnung findet fokussiertes Licht,

1

beispielsweise ein Laserstrahl Verwendung. Es können Muster aus Lichtpunkten, Lichtbalken oder dergleichen auf die Anordnung projiziert werden, um bestimmte Mikroelektroden gleichzeitig anzusteuern.

5

Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen:

10

Figur 1 einen Schnitt durch eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung mit seriell (Figur 1a) bzw. parallel (Figur 1b) anzustuernden Mikroelektroden;

15

Figur 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung (Figur 2a seriell, Figur 2b parallel);

20

Figur 3 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung mit spaltenparallel geschalteten und zeilenparallel anzustuernden Mikroelektroden; und

Figur 4 einen Schnitt entlang Linie IV-IV in Figur 3.

25

Die in Figuren 1a und b dargestellte, erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung 10 ist auf ein Substrat S aufgebracht. Das Substrat S besteht vorzugsweise aus einem lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Glas oder Kunststoff. Es kann jedoch auch aus einem lichtundurchlässigen Material wie z. B. Keramik oder Silizium mit Oxidschichtisolator bestehen, die ansich aus der Mikroelektronik bekannt sind.

30

Die Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  umfassen Anschlußelektroden A,  $A_1$  bis  $A_n$ , lichtempfindliche Elemente P und Kontaktier-  
elektroden  $K_1$ - $K_n$ , die in genannter Reihenfolgen in drei Ebenen übereinander als Dünnschichtelemente auf das Substrat S aufgebracht sind. Bei serieller Ansteuerung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  kann eine einzige, durchgehende Anschlußelektrode A für alle Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$

35

1

gemeinsam auf das Substrat S aufgebracht sein (Figur 1a). Bei paralleler Ansteuerung weist jede Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  eine Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_n$  auf, die durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt sind. Die Isolatorschicht I ist in einer Ebene mit den Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_n$  auf das Substrat S aufgebracht.

5

10

Die lichtempfindlichen Elemente sind als durchgehende Schicht P für alle Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  gemeinsam auf die Anschlußelektroden A,  $A_1$  bis  $A_n$  und ggf. die Isolierschicht I aufgebracht. Auf die die lichtempfindlichen Elemente bildende lichtempfindliche Schicht P sind die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  aufgebracht, die sich bei paralleler Ansteuerung über den Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_n$  befinden. Die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  sind ebenfalls mit einer Isolatorschicht I voneinander getrennt, die in einer Ebene mit den Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  auf die lichtempfindliche Schicht P aufgebracht sind. Die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  stehen geringfügig über ihre Isolatorschicht I vor.

15

20

25

Die als Dünnschichtelemente ausgebildeten Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$ , lichtempfindlichen Elemente P und Anschlußelektroden A,  $A_1$  bis  $A_n$  werden durch Aufdampfen, Sputtern oder PECVD (Plasma-Enhanced-Chemical-Vapor-Deposition) auf das Substrat S aufgebracht und mit photolithografischen Methoden mikrostrukturiert.

30

Die Anschlußelektroden A,  $A_1$  bis  $A_n$  bestehen aus einem elektrisch gut leitfähigen, vorzugsweise lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Indiumzinnoxid (ITO) oder Zinkoxid (ZnO).

35

Die als durchgehende Schicht P ausgebildeten, lichtempfindlichen Elemente können als Dünnschicht-Fotowiderstände, Fotodioden mit PN- oder PIN-Übergang oder als Fototransistoren ausgeführt sein, die in Dünnschichttechnologie aus Materialien wie z. B. amorphem

1

Silizium (Si), Cadmiumsulfid (CdS) oder Cadmiumselenid (CdSe) hergestellt sein können.

5

10

15

Die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  bestehen vorzugsweise aus einem biokompatiblen, leitfähigen Material wie z. B. Gold (Au), Platin (Pt), Titan (Ti), Iridium (Ir) und sind durch die biokompatible Isolatorschicht I aus z. B. Siliziumoxid, Siliziumnitrid oder Polyimid voneinander isoliert. Die Kontaktierelektroden können auch aus lichtdurchlässigem Material, wie es für die Anschlußelektroden  $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$  Verwendung findet, hergestellt sein. Ebenso können die Anschlußelektroden  $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$  lichtundurchlässig aus demselben Material wie die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  hergestellt sein.

20

25

Bei der in Figur 1a dargestellten Ausführungsform der Erfindung ist eine gemeinsame Leitung für alle Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zum Anschluß an eine Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl. an der gemeinsamen, durchgehend ausgebildeten Anschlußelektrode  $A$ , vorzugsweise in deren Randbereich, angebracht (nicht dargestellt). Bei der in Figur 1b dargestellten Ausführungsform der Erfindung mit voneinander isolierten Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_n$  weisen diese jeweils eigene Anschlußleitungen auf (nicht dargestellt).

30

35

Die schematische Darstellung der Figuren 2a und b zeigt die Anwendung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10 aus Figuren 1a und b zur Ableitung elektrischer Zellpotentiale oder zum elektrischen Stimulieren von Netzwerken biologischer Zellen  $Ze$ . Die biologischen Zellen  $Ze$  befinden sich in einem zylindrischen Kulturgefäß  $Ge$  in einem physiologischen Elektrolyten  $E$ . Den Boden des Kulturgefäßes  $Ge$  bildet das Substrat  $S$  mit der Mikroelektroden-Anordnung  $M_1$  bis  $M_n$  aus Figuren 1a und b. Dabei befinden sich die in Figuren 2a und b nicht im einzelnen dargestellten Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  dicht an Zellmembranen der Zellen  $Ze$  und sind dadurch über den Elektrolyten elektrisch

1

leitend mit jeweils einer Zelle  $Z_e$  verbunden (extrazellulär), wobei ein elektrischer Widerstand (Impedanz) zwischen Zelle  $Z_e$  und der Kontaktierelektrode  $K_1$  bis  $K_n$  der jeweiligen Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  besteht.

5

10

In den physiologischen Elektrolyten  $E$  ist eine Referenzelektrode  $Re$  aus Metall getaucht, so daß ein elektrisches Potential an jeder gewünschten Stelle des Netzwerks biologischer Zellen  $Z_e$  mit den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  gemessen oder das Netzwerk biologischer Zellen  $Z_e$  an allen gewünschten Stellen mit den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  elektrisch stimuliert werden kann.

15

Die auf dem Substrat  $S$  aufgebrachten lichtempfindlichen Elemente  $P_1$  bis  $P_n$  und Anschlußelektroden  $A$ ,  $A_1$  und  $A_n$  sind in Figuren 2a und b mit ihren Anschlußleitungen  $Z$ ,  $Z_1$  bis  $Z_n$  in Form eines elektrischen Schaltbildes dargestellt.

20

Die Figuren 3 und 4 zeigen eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung 10 mit spaltenparallel geschalteten Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$ , wobei der Schnitt gemäß Figur 4 den Figuren 1a und b entspricht. Aufbau und Anordnung der Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$ , die durch eine

25

Isolatorschicht  $I$  voneinander isoliert sind, und die darunter liegende lichtempfindliche Dünnschicht  $P$  stimmt mit der oben beschriebenen, in Figuren 1a und b dargestellten Anordnung überein. In Figur 3 ist die matrixförmige Anordnung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zu sehen. Anschlußelektroden  $A_1$  bis

30

$A_n$  sind als parallele, in einer Spaltenrichtung durchgehende Leiterbahnen ausgebildet, die sich an einem Rand des Substrats  $S$  zu Kontaktierflächen  $Z_1$  bis  $Z_s$  vergrößern. An den Kontaktierflächen  $Z_1$  bis  $Z_s$  werden nicht dargestellte Anschlußkabel zum Anschluß der Mikroelektroden-Anordnung 10

35

an eine Meß- oder Stimulationselektronik angelötet, angeschweißt oder auf sonstige, ansich bekannte Weise elektrisch leitend angebracht. Die Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  sind bei der Ausführungsform gemäß Figuren 3 und 4 zu je eine Spalte umfassenden Gruppen zusammengefaßt. Anstelle von

1

Spalten können beispielsweise auch Kreise oder sonstige Gruppen von Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zusammengefaßt werden.

5

Die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  sind durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt. Als Materialien für die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$ , die lichtempfindliche Schicht P, die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_n$ , die Isolatorschichten I und das Substrat können die selben

10

Materialien wie zu Figuren 1a und b aufgeführt Verwendung finden.

15

Bei der spaltenparallelen Schaltung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  kann jeweils nur eine Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  jeder Spalte angesteuert, d. h. mit ihr abgeleitet oder stimuliert werden. Die Ansteuerung kann zeilenweise oder auch nach einem anderen Muster erfolgen.

20

Die Ansteuerung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10, die nachfolgend anhand Figur 3 erläutert wird, erfolgt mittels eines fokussierten oder geformten Lichtstrahls oder eines projizierten Lichtbildes, das beispielsweise unter Verwendung eines Lasers erzeugt oder mittels Glasfasern den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zugeführt wird. Zur Ansteuerung wird die lichtempfindliche Schicht P im Bereich einer oder mehrerer anzusteuender Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  beleuchtet. Der beleuchtete Bereich bildet das lichtempfindliche Element der jeweiligen Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$ . Der beleuchtete Bereich der lichtempfindlichen Schicht P wird elektrisch leitend, so daß die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  der angesteuerten Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  elektrisch leitend mit der zugehörigen Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_s$  verbunden ist und das elektrische Potential einer in der Nähe der jeweiligen Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  befindlichen, biologischen Zelle (Figuren 2a und b) abgeleitet, d. h. gemessen oder die biologische Zelle elektrisch stimuliert werden kann.

25

30

35

1

Die Ansteuerung erfolgt entweder mittels Auflicht d. h. durch das Netzwerk biologischer Zellen hindurch von der Seite der Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  her. In diesem Fall müssen die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  lichtdurchlässig oder seitlich neben den sie von ihrer Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_s$  trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Ebenso kann die Ansteuerung mit Durchlicht von der Seite des Substrats S her erfolgen. In diesem Fall muß das Substrat S und müssen die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  lichtdurchlässig oder neben der sie von den Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Im unbeleuchteten Bereich isoliert die Dünnschicht P. Sie bildet also durch örtlich begrenzte Beleuchtung im Bereich einer Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  im beleuchteten Bereich das lichtempfindliche Element dieser Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$ .

Bei Verwendung von amorphen Silizium werden bis zu fünf Zehnerpotenzen umfassende Widerstandsverhältnisse zwischen beleuchtet (hell) und unbeleuchtet (dunkel) erreicht. Bei einer Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  mit einer Fläche von  $10\ \mu\text{m}$  mal  $10\ \mu\text{m}$  und einer Dicke von  $0,1\ \mu\text{m}$  ergibt sich bei einer Dunkelleitfähigkeit von  $\sigma = 10^{-9}\ (\text{Ohm} \times \text{cm})^{-1}$  ein Dunkelwiderstand von  $10^{10}\ \Omega$  und bei Lichtbestrahlung ein Hellwiderstand von  $10^5\ \Omega$ . Eine Kontaktierelektrode  $K_1$  bis  $K_n$  hat bei der genannten Fläche von  $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$  durch das Elektrolyt E zur biologischen Zelle Ze einen Widerstand von etwa ebenfalls  $10^5\ \Omega$ , der durch die Helmholtz-Doppelschicht an der Grenzfläche Metall/Elektrolyt bestimmt wird. Es ergibt sich ein Gesamtübergangswiderstand von der biologischen Zelle Ze zur Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_s$  bei Lichtbestrahlung des lichtempfindlichen Elements P ein Widerstand von etwa  $2 \times 10^5\ \Omega$ . Ihm gegenüber beträgt der Gesamtübergangswiderstand bei dunklem lichtempfindlichem Element P etwa  $10^{10}\ \Omega$ . Es ergibt sich ein gutes Kontakt/Trenn-Verhältnis durch die hell/dunkel-Tastung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zu ihrer Ansteuerung.

1

Da der Abstand zwischen den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  groß gegenüber der Schichtdicke der lichtempfindlichen Schicht P ist, kann auf eine Isolierung der von ihr gebildeten lichtempfindlichen Elemente voneinander verzichtet werden und diese als durchgehende Schicht P ausgeführt sein, wie es beschrieben und dargestellt ist. Die Ansteuerung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  erfolgt bei dem in Figur 3 dargestellten Ausführungsbeispiel der Erfindung mittels eines in Zeilenrichtung, also quer zu den Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  verlaufenden Lichtbalkens L, der die lichtempfindlichen Elemente in einer Zeile angeordneter Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  beleuchtet. Es werden also die Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  einer Zeile gleichzeitig angesteuert und die elektrischen Zellpotentiale der von diesen kontaktierten biologischen Zellen Ze über die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  abgeleitet oder diese biologischen Zellen Ze elektrisch stimuliert. Der Lichtbalken L ist in Spaltenrichtung beweglich (Doppelpfeil in Figur 3). Die Ansteuerung kann selbstverständlich auch in verschiedenen Zeilen erfolgen, also nicht mittels eines Lichtbalkens, sondern mittels auf einzelne Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  gerichteter Lichtpunkte, wobei aus jeder Spalte nur eine Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  zu einem Zeitpunkt angesteuert werden kann. Ist der Abstand der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  nicht ausreichend groß, so daß sich die Signale nebeneinander liegender Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  im vom Lichtbalken L beleuchteten und damit leitfähigen Bereich der lichtempfindlichen Schicht P gegenseitig beeinflussen, so kann kein durchgehender Lichtbalken L zur Ansteuerung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  Verwendung finden, es muß vielmehr zwischen den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  stets ein dunkler Bereich verbleiben oder aber eine zusätzliche Isolatorschicht zwischen den Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  in der lichtempfindlichen Schicht P angebracht sein (nicht dargestellt).

Bei einer Mikroelektrodenfläche von  $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$  und bei  $20\text{ }\mu\text{m}$  Elektrodenabstand ergeben sich bei beispielsweise 60

1

Spalten mit jeweils 60 Mikroelektroden insgesamt 3600  
Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  auf einem Substratfeld mit einer  
Fläche von 1,8 mm x 1,8 mm.

5

Bei der Mikroelektroden-Anordnung kann die Ansteuerung der  
lichtempfindlichen Elemente gegebenenfalls auch mit einer  
Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes  
Lichtbild erfolgen.

10

15

20

25

30

35

1

5

Patentansprüche

10

1. Mikroelektroden-Anordnung zum orts aufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen, mit einer Vielzahl von Mikroelektroden, **dadurch gekennzeichnet**, daß jede Mikroelektrode ( $M_1$  bis  $M_n$ ) eine Kontaktierelektrode ( $K_1$  bis  $K_n$ ), die mit dem Netzwerk biologischer Zellen ( $Ze$ ) in elektrischen Kontakt bringbar ist, eine Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ), die elektrisch leitend mit einem Meßgerät oder dgl. verbindbar ist und ein lichtempfindliches Element ( $P$ ), das zwischen der Kontaktierelektrode ( $K_1$  bis  $K_n$ ) und der Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ) angeordnet ist, aufweist.

25

2. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kontaktierelektrode ( $K_1$  bis  $K_n$ ) und/oder das lichtempfindliche Element ( $P$ ) und/oder die Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ) Dünnschichtelemente sind.

30

3. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine gemeinsame Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ) für alle Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) oder für eine Gruppe von Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) aufweist.

35

4. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das lichtempfindliche Element

1

(P) durchgehend über den Bereich aller oder mehrerer Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) ausgebildet ist.

5

5. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine Lichtfaseroptik zur Ansteuerung seiner Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) aufweist.

10

6. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtfaser für jede Mikroelektrode ( $M_1$  bis  $M_n$ ) aufweist.

15

7. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfasern ein Substrat für die Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) bilden.

20

8. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser aufweist.

25

9. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein fokussierter Lichtstrahl örtlich begrenzt auf ein lichtempfindliches Element (P) einer oder mehrerer Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) gerichtet ist.

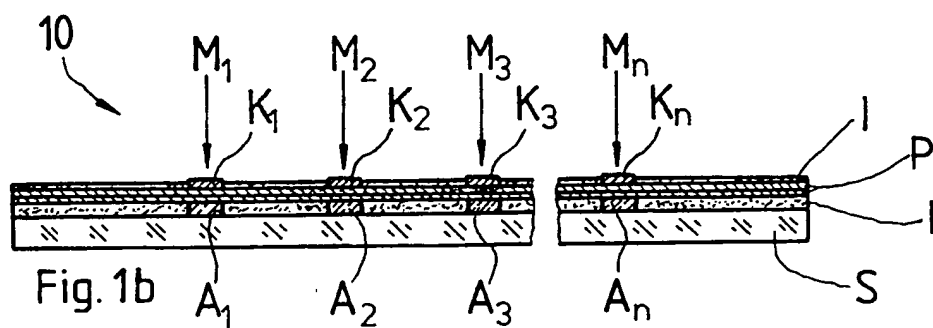
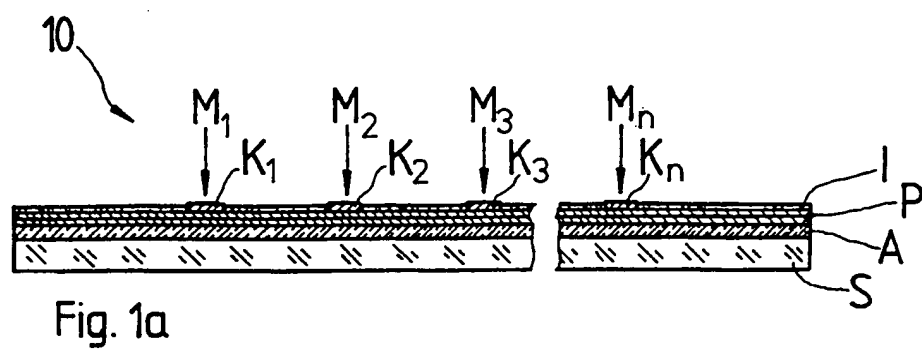
30

10. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ansteuerung mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgt.

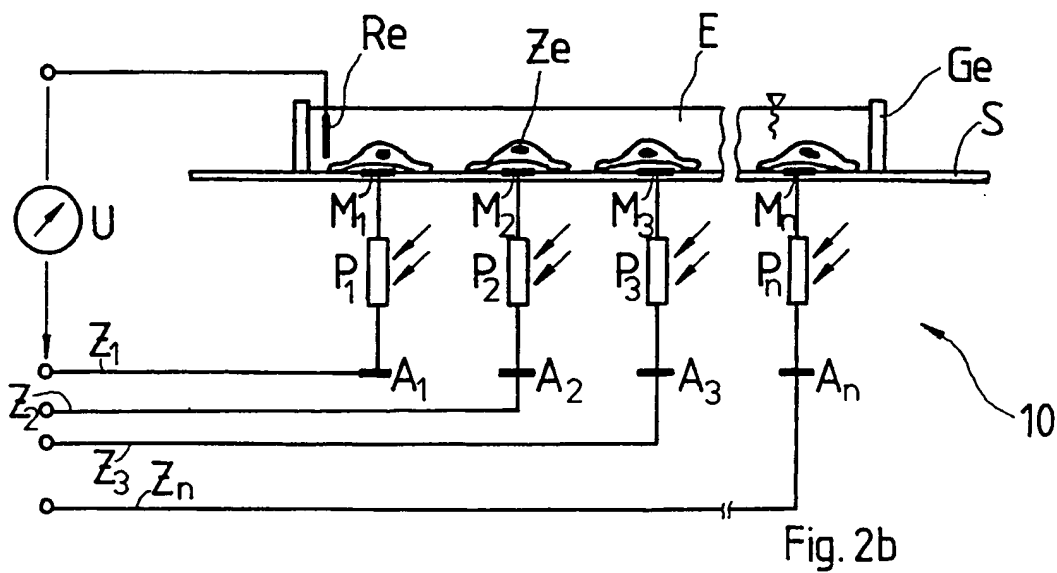
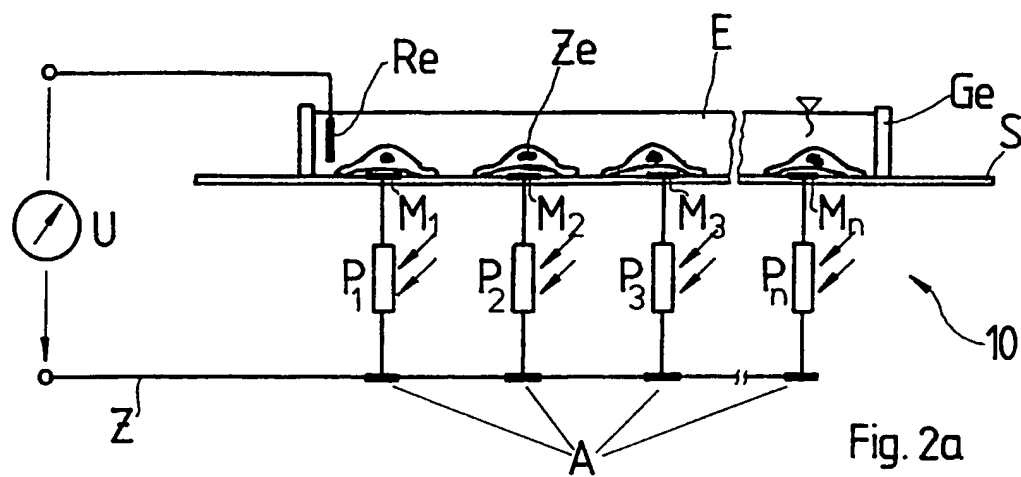
35

11. Verwendung einer Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Implantat.

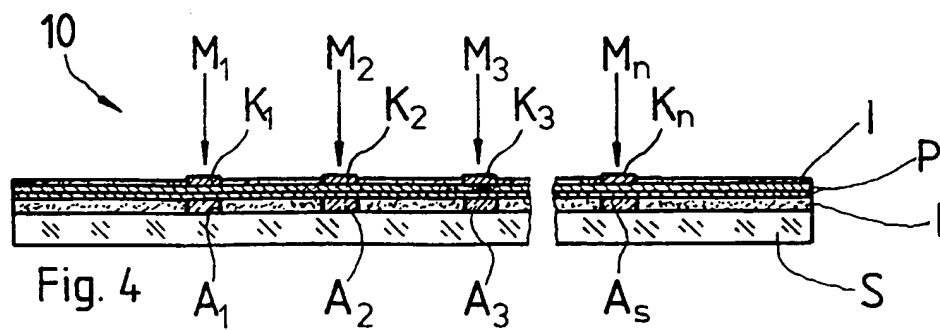
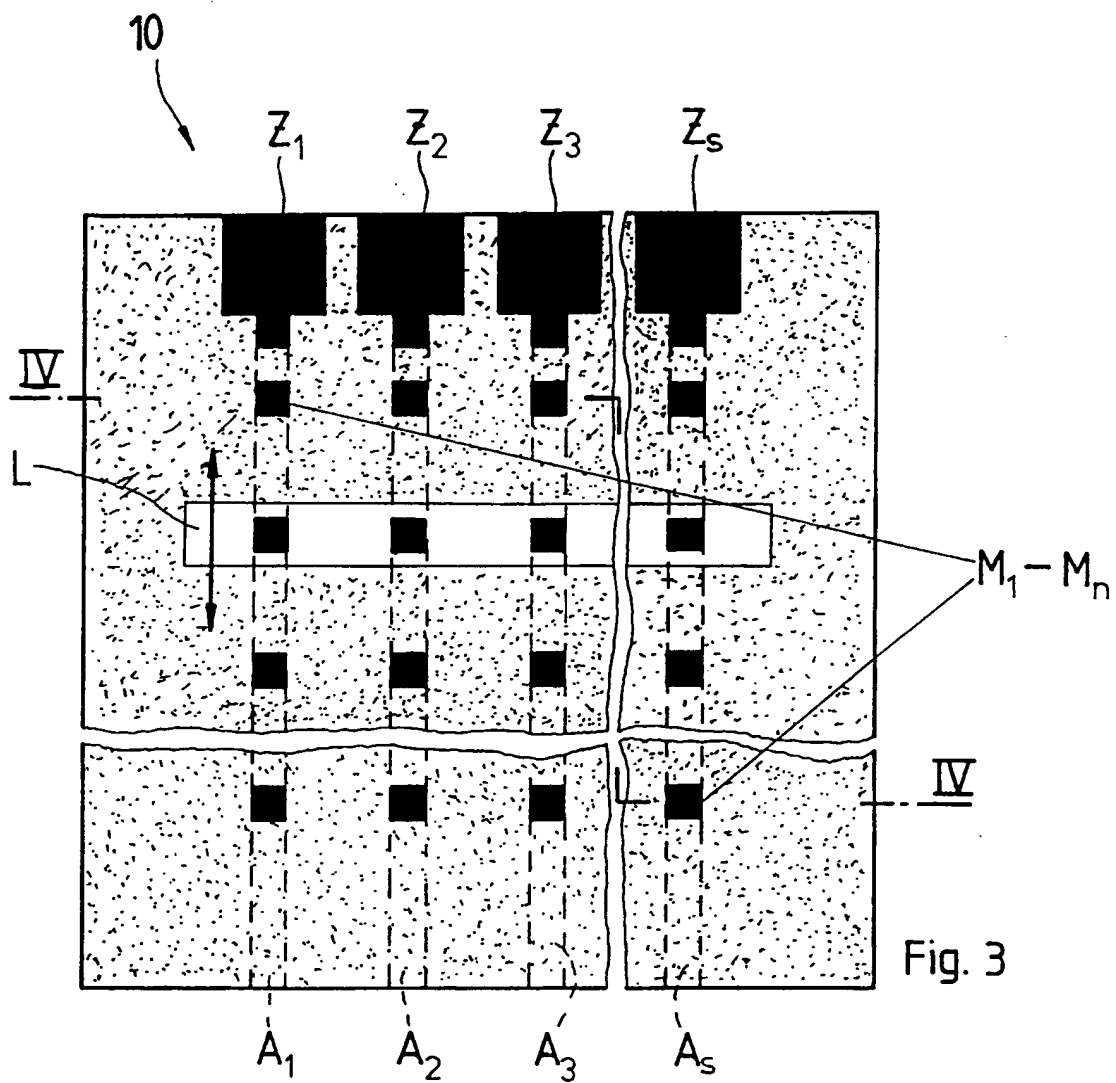
1/3



2/3



3/3



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

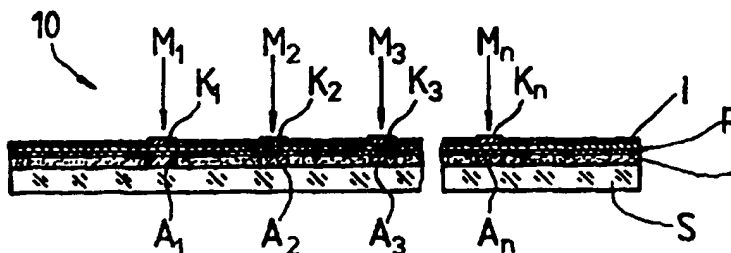


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <b>A61N 1/04, 1/05</b>	<b>A3</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/05922</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428  (22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)  (30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1 10. August 1995 (10.08.95) DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINIS- CHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).  (74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>  (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 27. März 1997 (27.03.97)	

(54) Title: MICRO-ELECTRODE ARRANGEMENT

(54) Bezeichnung: MIKROELEKTRODEN-ANORDNUNG



(57) Abstract

The invention relates to a micro-electrode arrangement for the spatially resolved diversion of electric cell potentials or the electrical stimulation of networks of biological cells, e.g. cell cultures, *in vitro* tissue sections or *in vivo* biological tissues. In order to obtain high spatial and time resolution, the invention proposes the application to a substrate (S) of a contact electrode (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) over a terminal electrode (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) as micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>), between which are arranged photosensitive components, preferably in the form of a continuous layer (P). Individual micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>) are controlled by illuminating the photosensitive layer (P) in their region. The control is preferably exerted by the transmission process through the substrate (S). For this, the substrate (S) and the terminal electrodes (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) must be translucent. If incident lighting is used for control, the contact electrodes (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) must be translucent.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum orts aufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z.B. Zellkulturen, Gewebeschnitte *in vitro* oder biologisches Gewebe *in vivo*. Um eine hohe Orts- und Zeitaufösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) jeweils eine Kontaktierelektrode (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) über einer Anschlußelektrode (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Aufsicht werden die Kontaktierelektroden (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) lichtdurchlässig ausgebildet.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/DE 96/01428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61N1/04 A61N1/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 461 304 (KUPERSTEIN MICHAEL) 24 July 1984 see column 3, line 9 - column 6, line 48; figures	1-3,11
A	DE,A,40 13 188 (MINNESOTA MINING & MFG) 8 November 1990 see page 3, line 30 - page 7, line 31; figures	1-3,11
A	US,A,5 178 161 (KOVACS GREGORY T A) 12 January 1993 see column 6, line 58 - column 11, line 46; figures	1-3,11
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 1997

Date of mailing of the international search report

28.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No  
PCT/DE 96/01428

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,38 13 838 (PALLIN KARL DR) 11 May 1989 see column 7, line 1 - column 8, line 39; figures	1-3,11
A	--- US,A,3 848 608 (LEONARD C) 19 November 1974 see column 2, line 20 - column 4, line 59; figures -----	1-3,11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 96/01428

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4461304	24-07-84	NONE	
DE-A-4013188	08-11-90	AU-B- 636339	29-04-93
		AU-A- 5304690	08-11-90
		CA-A- 2014261	02-11-90
		GB-A,B 2231588	21-11-90
		JP-A- 3016727	24-01-91
		US-A- 5178957	12-01-93
US-A-5178161	12-01-93	US-A- 5314495	24-05-94
DE-A-3813838	11-05-89	CH-A- 673949	30-04-90
US-A-3848608	19-11-74	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/DE 96/01428

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61N1/04 A61N1/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,4 461 304 (KUPERSTEIN MICHAEL) 24.Juli 1984 siehe Spalte 3, Zeile 9 - Spalte 6, Zeile 48; Abbildungen ---	1-3,11
A	DE,A,40 13 188 (MINNESOTA MINING & MFG) 8.November 1990 siehe Seite 3, Zeile 30 - Seite 7, Zeile 31; Abbildungen ---	1-3,11
A	US,A,5 178 161 (KOVACS GREGORY T A) 12.Januar 1993 siehe Spalte 6, Zeile 58 - Spalte 11, Zeile 46; Abbildungen ---	1-3,11
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Februar 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28.02.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rakotondrajaona, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichen  
PCT/DE 96/01428

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,38 13 838 (PALLIN KARL DR) 11.Mai 1989 siehe Spalte 7, Zeile 1 - Spalte 8, Zeile 39; Abbildungen ---	1-3,11
A	US,A,3 848 608 (LEONARD C) 19.November 1974 siehe Spalte 2, Zeile 20 - Spalte 4, Zeile 59; Abbildungen -----	1-3,11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/DE 96/01428

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4461304	24-07-84	KEINE	
DE-A-4013188	08-11-90	AU-B- 636339	29-04-93
		AU-A- 5304690	08-11-90
		CA-A- 2014261	02-11-90
		GB-A, B 2231588	21-11-90
		JP-A- 3016727	24-01-91
		US-A- 5178957	12-01-93
US-A-5178161	12-01-93	US-A- 5314495	24-05-94
DE-A-3813838	11-05-89	CH-A- 673949	30-04-90
US-A-3848608	19-11-74	KEINE	